Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Wirkung bezw. Giftwirkung der organischen Säuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt einer

hohen medizinischen Fakultät

der

k. b. Ludwig-Maximilian-Universität zu München

von

Ilia Winogradoff.

ACAD. LUGD.BAT BIBL.

München 1911
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

der Universität München.

REFERENT:

HERR PROFESSOR FR. von MÜLLER.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545824_0058

Beitrag zur Kenntnis der physiologischen bezw. Giftwirkung der organischen Säuren.

Unsere Kenntnisse und Erfahrungen über die physiologische Wirkung der Säuren, die in der Hauptsache auf eine Giftwirkung hinauskommen, sind, soweit man aus den speziellen Arbeiten ersehen kann, bis auf den heutigen Tag widerspruchsvoll und noch nicht genügend geklärt. Wenn einerseits auch feststeht, daß die anorganischen Säuren entsprechend der freien H-ionenkonzentration ihre Wirksamkeit entfalten, so widersprechen die Erfahrungen mit den schwach dissoziirten organischen Säuren dieser Regel.

Hier seien in Kürze die Ansichten und Erfahrungen der verschiedenen Autoren erwähnt. Kahlenberg und True [1]) die die tötliche Konzentration verschiedener Säuren für Pflanzenkeimlinge (Lupinus albus) ermittelten, zeigten, dass im Grossen und Ganzen die Toxicität der Säuren ihrem Dissoziationsvermögen entspricht. Einige Ausnahmen kamen in der Reihe der organischen Säuren vor. Ihre Methode war aber nicht genügend empfindlich, um genauere Messungen der Giftwirkung vorzunehmen. Es waren Lösungen hergestellt von 1 Gramm Aequivalent auf 1600, 3200, 6400, 12000 Liter. Die Konzentrationsunterschiede dieser Lösungen

[1]) Kahlenberg und True. Über die Giftwirkung gelöster Salze und ihre elektrolytischen Dissoziation Botan. Gazette Bd. 22 cit. nach Heinz Handb. der exp. pathol. und physiolog.

sind so gross, dass eine annähernd genaue Messung der Giftwirkung nicht gut möglich war. Auch das Prüfungsobjekt, die Pflanzenkeimlinge, waren nicht geeignet, die mannigfaltige physiologische Wirkung der Säuren während der Dauer ihrer Einwirkung zu studieren.

Einige Resultate ihrer Arbeit sind aber immerhin zu verwerten.

Verbindungen	abtötende Konzent.	H-ion Konz.
Salzsäure	1 : 6400	0,00014 *
Bromwasserstoffsäure	1 : 6400	0,00014
Propionsäure	1 : 1600	0,00009
Buttersäure	1 : 1600	0,00009
Baldriansäure	1 : 1600	0,00009
Milchsäure	1 : 3200	0,00010
Zimmtsäure	1 : 6400	0,00003
Benzoesäure	1 : 3200	0,00008

Wir sehen, dass die anorganischen Säuren: die Salzsäure, sowie die Bromwasserstoffsäure in der gleichen Konzentration giftig sind, dass dagegen die hier angeführten organischen Säuren, mit Ausnahme der Zimmtsäure, erst in viel konzentrierterer Lösung giftig wirkten. Somit stünden auch die organischen Säuren im Einklang mit der Dissoziationstheorie. Berechnen wir die H-ionen Konzentration dieser gleich giftigen Lösungen, so besitzen die organischen Säuren einen viel geringeren Gehalt an freien H-ionen. Diese Tatsache erklärten die Verfasser damit, dass sie den undissoziirten Molekülen eine „spezifische" Giftwirkung zuschrieben, welche sie aber nicht näher definierten. Durch den Einfluss des Anions konnte nämlich die spezifische Giftwirkung nicht erklärt werden, da die Toxizität des Natriumsalzes in den meisten Fällen äusserst gering war. Weiterhin ist noch eine Arbeit von Clark [2]) zu erwähnen, in der die elektrolytische Dissoziation und die toxische Wirkung der Säuren verglichen wird. Clark bestimmte die minimale Konzentration einer Anzahl chemischer Substanzen, welche genügt, die Entwicklung von fünf verschiedenen Schimmelpilzarten gänzlich zu

[2]) Clark. Elektrolyt. Dissoz. u. toxische Wirkung. Botanik Gazet. 28 cit. nach A. A. Noyes. Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 36 p. 615.

* v. V. nach Ostwald berechnet.

verhindern. Seine Untersuchungen ergaben, dass die Essigsäure eine stärkere toxische Wirkung ausübt, als die Salzsäure. Die Giftwirkung geht also nicht mit der Konzentration der H-ionen parallel.

Untersuchungen an Paramoecien stellte Barrat [3]) an. Auch er fand die organischen Säuren giftiger, als man es nach der H-ionen Konzentration erwarten könnte. Die Zahl der untersuchten Säuren war aber zu gering, um einen Aufschluss über den Mechanismus der Säurewirkung dem Autor zu geben.

Auf dem Gebiete der Geschmacksphysiologie war seit 1898 (Kahlenberg, [4]) Richards [5]) bekannt, dass die schwächer dissoziirte Essigsäure in einer Verdünnung von n/200 noch sauer empfunden wird, wogegen die freie H-ionen Konzentration (= 6/20000) viel geringer ist, als die n/800 Salzsäurelösung, die noch gerade von destilliertem Wasser unterschieden werden kann (= 1/800).

Löb zeigte das verschiedene Verhalten des Froschmuskels zu mineral- und organischen Säuren. Er untersuchte die Gewichtszunahme eines Froschgastrocnemius in einer 7%igen Natrium-Chloridlösung, die er mit einer Säure versetzte. Bei Zusatz von Salzsäure, Salpetersäure oder Schwefelsäure war die relative Gewichtszunahme innerhalb einer bestimmten Zeit dieselbe, wenn gleichviel Wasserstoff-Jonen in der Volumeinheit der Lösung enthalten waren, während z. B. ein Zusatz von Essigsäure oder Milchsäure eine grössere Gewichtszunahme veranlasste, als der Konzentration der H-ionen dieser Säurelösung entsprach. [6])

Verbindung	Gewichtszunahme	Dissoziations-Grad.
Salzsäure	9%	0,96
Salpetersäure	9%	0,95
Schwefelsäure	8,6%	0,8

[3]) Barrat. The lethal consent of acids and basis in respektif Param. Aurelie. roc. of Proy. Soc. of London 1904.

[4]) Kahlenberg. Bulletin of the Univers. of Wisconsin No. 25 (1898).

[5]) Richards. Amer. Chem. J. 20 (1898) citiert nach Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre. 1904.

[6]) Physiologische Untersuchungen über Jonen-Wirkung. Pflügers Archiv Bd. 69 u. 71.

Ameisensäure	5%	0,14
Essigsäure	3,9%	0,14
Trichloressigsäure	7,1%	0,14
Milchsäure	7,2%	0,11
Valeriansäure	5,0%	0,04
Mandelsäure	7,2%	0,19

Besonders auffallend ist das Verhalten der Valeriansäure, die zu 4% ionisiert ist, die Gewichtszunahme des in ihr suspendierten Muskels beträgt 5%; die Gewichtszunahme eines Muskels in einer stärker ionisierten Essigsäure (0,14 = 14%) betrug dagegen bloss 3,9%.

Diese der herrschenden Dissoziationstheorie widersprechenden Erfahrungen versuchte Overton[7]) (1902) auf die Aetherlöslichkeit der organischen Säuren zurückzuführen. Spezielle Versuche stellte er nicht an, er begnügte sich vielmehr mit der Auslegung der Experimente der erwähnten amerikanischen Autoren (Löb, Kahlenberg, Clark).

Die ätherlöslichen organischen Säuren dringen nach seiner Meinung vermöge ihrer Lipoidlöslichkeit augenblicklich durch das noch unversehrte Gewebe und entfalten im Innern ihre Säurewirkung, dagegen vermögen die hochverdünnten, fast vollständig dissoziirten anorganischen Säuren nur sehr langsam in die noch unbeschädigten Muskelfasern einzudringen. Diese Erklärung für das absonderliche Verhalten der organischen Säuren nach den Untersuchungen der amerikanischen Forscher bedurfte aber noch eines experimentellen Beweises, um allgemeine Anerkennung zu finden. Overton verfolgte diese Frage nicht weiter, daher blieb auch in den nicht speziell mit diesen Fragen beschäftigten Kreisen diese Overton'sche Auffassung unbekannt. So finden wir in den darauf erschienenen Handbüchern von Hamburger „Osmotischer Druck und Jonen-Lehre" (1904) und Heinz „Experimentelle Pathalogie und Pharmakologie" (1904) diese richtige Erkenntnis der Tatsachen nicht erwähnt. Sogar ein speziell auf diesem Gebiete tätiger Autor J. Löb erwähnt in seiner Arbeit „Über die chemische Konstitution und physiologische Wirksamkeit der Säuren" (1908)[8]) in der er die Idee von Overton

[7]) Beiträge zur allg. Muskel- u. Nervenphysiologie. Pflügers Archiv 92.
[8]) Biochemische Zeitschrift Bd. 15.

aufnimmt, bei dieser Gelegenheit nicht die Overton'sche Erklärung, die bereits 6 Jahre früher publiziert war.

Zu seinen Versuchen benutzte Löb die von O. und R. Hertwig gewonnene Erfahrung, dass der Zusatz von etwas Chloroform zum Seewasser bei Seeigeleiern eine Membranbildung verursachte. Die Erzeugung dieser Membran durch Zusatz von verschiedenen organischen Säuren, sowie die Zeit bis zu ihrer Enstehung dient als Mass für die physiologische Wirksamkeit dieser Säuren.

Mit Hilfe dieser Methode konnte Löb nachweisen, dass die Geschwindigkeit der Absorption durch die Zelle in ähnlicher Weise von der chemischen Konstitution der Säuren abhängt, wie das für die Alkohole von Overton gefunden war. Wir entnehmen seiner Arbeit die lehrreiche Tabelle 1

Expositions-Dauer	Ameisen-Säure	Essig-Säure	Propion-Säure	Butter-Säure	Capryls-Säure	Nonyl-Säure
1 Min	0	0	0	0	10	100
1½ „	0	0	0	1/10%	80%	
2 „	0	0	1/10%	10%	100%	
2½ „	0	1/4%	20%	40%		
3 „	0	5%	50%	90%		
3½ „	1½%	60%		95%		
4 „	30%		75%	100%		
4½ „	90%					
5 „	100%					

Man sieht, dass die Zeit, welche erforderlich ist einen bestimmten Prozentsatz der Eier zur Membranbildung zu veranlassen, umso kürzer ist, je grösser die Zahl der Kohlenstoffatome der Säuren ist.

Die Oxysäuren erwiesen sich analog den zweiwertigen Alkoholen von viel geringerer Wirksamkeit. Das gleiche gilt für die zwei und mehr basischen Säuren.

Die Mineralsäuren waren in noch höherem Masse unfähig, eine Membran zu bilden. Mit Schwefelsäure gelang die Membranbildung überhaupt niemals. Mit Salpetersäure und Salzsäure nur gelegentlich.

„Man erhält also das paradoxe Resultat" — schreibt Löb — „dass n/1000 Buttersäure viel wirksamer für die Hervorrufung der Membranbildung ist, als die n/12 Salzsäure.

Ein blinder Gegner der Dissoziationstheorie könnte sich kein besseres Material wünschen, als das hier beigebrachte!" Der Widerspruch, der hier mitgeteilten Tatsachen mit der Dissoziationstheorie ist nach Löb aber nur scheinbar und findet seine einfache Lösung durch die Berücksichtigung des Umstandes, dass für die Hervorrufung der Membranbildung nur die in das Ei eingedrungene Säuremenge in Betracht kommt.

Dass die organischen Säuren tatsächlich in die Eier eingedrungen sind, beweisst Löb durch folgende vergleichende Experimente. Unbefruchtete Seeigeleier werden in eine n/12 Salzsäurelösung gebracht und von hier nach Intervallen von je $^1/_2$ Min. in normales Seewasser übertragen und eine Probe derselben mit Samen befruchtet. Nur wenige Eier hatten bei der Behandlung mit Salzsäure Membranen gebildet, und diese gingen gewöhnlich alle zu Grunde. Die Eier aber, welche bis zu 3 Min. in n/12 Salzsäurelösung gewesen waren und keine Membran gebildet hatten, bildeten auf Samenzusatz Membranen und entwickelten sich zu schwimmenden, wenn auch nicht sehr schönen Larven. Dagegen konnten die Eier, die nach kurzem Verweilen in Buttersäure oder Benzoesäure die Fähigkeit verloren, eine Membran zu bilden, nach Ueberführung in reines Wasser nicht mehr befruchtet werden. Löb dachte zuerst, dass diese Reaktion umkehrbar ist, und dass die Seeigeleier nach der Buttersäurevergiftung sich erholen könnten; das war aber bei seinen Untersuchungen nicht der Fall. Auch zuvor befruchtete Seeigeleier vermochten sich nach kurzem Verweilen in einer 4 n/500 Buttersäurelösung nach Uebertragung in Seewasser nicht mehr zu entwickeln. Es musste also die eingedrungene Säure das Ei abgetötet haben. Daraus schloss Löb, dass die Diffusionsgeschwindigkeit das wirkliche Verhalten der Säuren nach dem Dissoziationsprinzip verdeckt. In diesem Sinne äusserte sich Löb noch einmal im Kapitel über die physiologische Jonen-Wirkung (1910) [9]) folgendermassen. „Es scheint festzustehen, dass die physiologische Wirksamkeit der Säuren dem Dissoziationsgrade

[9]) Handbuch der Biochemie, Herausg. v. Oppenheimer.

derselben entspricht, wenn auch neben diesem Unterschied, wie immer in solchen Fällen, die Geschwindigkeit, mit der die Säuren in die Zelle hineindiffundieren, mit zu berücksichtigen ist". Mit anderen Worten, die Wirkung der organischen Säuren ist keine andere, als der anorganischen, sie wird verursacht durch das abdissoziirte Wasserstoff-ion.

Bisher hatte man bei Untersuchungen der Giftwirkungen mit niederen Organismen, mit Bakterien Schimmelpilzen, Pflanzenkeimlinge experimentiert, ein Verfahren, das einerseits keine genaue Verstellung der Grösse der Giftwirkung erlaubt, andererseits die spezifischen Unterschiede einer mineralischen oder organischen Säurevergiftung, besonders den Mechanismus der Vergiftung nicht hervortreten lässt.

Die Kaulquappen-Methode — das Experimentieren an den hochorganisierten Froschlarven — ermöglichte einen tieferen Einblick und ein weiteres Studium der physischen bezw. Giftwirkung der organischen Säuren.

Die nähere Beschreibung der Versuchsanordnung kann übergangen werden, sie unterscheidet sich nicht von der von Overton und H. Meyer angegebenen Methode. Von jeder Säure wurde eine Reihe von Verdünnungen hergestellt. Die Kaulquappen werden vor dem Experiment in physiologischer Kochsalzlösung abgespült. Der Moment der Ueberführung der Kaulquappen in die Säurelösung und ebenso auch der Moment des Eintrittes ihrer vollständigen Reaktionslosigkeit (die als Tod gedeutet wurde) wurden genau notiert. Die Zeit soll als Masstab der Giftwirkung dienen. Das Zugrundegehen einer Kaulquappe in einer Stunde = Giftwirkung A, in 15 Min. = Giftwirkung B. Um einen Vergleich der freien H-ionenkonzentration der verschiedenen Säuren, wenn auch nur im annähernden Masse zu ermöglichen, berechnete ich die elektrische Leitfähigkeit dieser Lösungen nach den Tabellen von Ostwald [10]). Wenn ich mir auch bewusst bin, dass die berechnete Leitfähigkeit von der wirklichen abweichen muss, so sind die Grenzfehler für unseren Zweck ganz minimal.

[10]) Zeitschr. f. physik. Chemie Bd. 3., Journ. f. prakt. Chemie Bd. 40.

Der Uebersichtlichkeit wegen wollen wir zuerst die Frage, ob und wie stark die Lipoidlöslichkeit der Säure die Giftwirkung beeinflusst, zu beantworten suchen. Zuerst geben wir die Tabelle der Giftwirkung A. In der ersten Vertikale ist die Verdünnung der Säuren angegeben, ausgedrückt in 1 Gramm Aequivalent auf ein Liter. In der Zweiten die Grösse des dissoziirten Teiles der Säurelösung; in der Dritten die H-ionenkonzentration; in der Vierten die Affinitätskonstante der Säuren. Die Auswahl der organischen Säuren ist so getroffen, dass ihre von den anorganischen Säuren differente Giftwirkung möglichst auffällig zu Tage tritt.

Tabelle I. **Giftwirkung A.**

Säuren	Verdünnung	Dissoz.Grad	H-ion.Konz.	Aff.Konst.
Salzsäure	0,0014	0,99	0,0013	
Bromwasserstoff-säure	0,0026	0,94	0,0024	
Essigsäure	0,0065	0,05	0,0003	0,00180
Propionsäure	0,004	0,05	0,0002	0,00134
Buttersäure	0,002	0,07	0,00014	0,00149
Jsobutters.	0,003	0,06	0,0002	0,00144
Valeriansäure	0,0015	0,09	0,00014	0,00161
Capronsäure	0,001	0,09	0,00009	0,00145
Benzoesäure	0,0009	0,20	0,00018	0,00600

Aus dieser Tabelle ersehen wir, dass bei allen untersuchten organischen Säuren die H-ionenkonzentration bedeutend kleiner ist, als bei den verwendeten anorganischen. Trotzdem sind einige von Ihnen, wie die Capronsäure und Benzoesäure in höherer Verdünnung, als die Salzsäure gleich giftig. Die H-ionenkonzentration 0,0009 oder 0,001, in der die Capronsäure resp. Benzoesäure so eminent giftig wirkt, ist an und für sich unschädlich für die Kaulquappen, wenn wir statt ihrer in gleicher Verdünnung die Bernsteinsäure nehmen. Kaulquappen leben tagelang in einer 0,001 Bernsteinsäure bei 0,00015 H-ionenkonzentration.

Die Tabelle II lässt das inadaequate Verhalten der organischen Säuren noch deutlicher hervortreten.

Tabelle II, **Giftwirkung B.**

Säure	Verdünnung	Dissoz. Grad	H-ionenkonzent.
Salzsäure	0,009	0,98	0,0088
Bromwasserstoffs.	0,0098	0,98	0,0096
Essigsäure	0,029	0,024	0,0007
Propionsäure	0,015	0,064	0,0007
Buttersäure	0,010	0,03	0,0004
Jsobutters.	0,013	0,03	0,0004
Valeriansäure	0,006	0,05	0,0003
Capronsäure	0,002	0,08	0,00016
Benzoesäure	0,002	0,16	0,0003

Versuchen wir die Giftwirkung der organischen Säuren nach dem Dissoziationsprinzip zu ordnen, so sollten die stärker dissoziirten Säuren, d. h. Säuren mit grösseren Affinitätskonstanten giftiger sein, als die schwächeren. Vergleichen wir die stark dissoziirten Säuren untereinander, so ergibt sich, dass ihre Giftwirkung annähernd ihrer H-ionen Konzentration entspricht, dagegen zeigen die schwach dissoziirten Säuren in ihrer Giftwirkung ein auffallend abweichendes Verhalten. Die nach Prinzipien der Dissoziationstheorie zu erwartende Reaktionsfähigkeit der Säuren und ihr tatsächliches Verhalten auf Grund meiner Experimente zusammengestellten, stehen in der Tabelle III einander gegenüber.

Tabelle III.

Theoretisch auf Grund des Dissoziationsgesetzes zu erwartende Reaktionsfähigkeit.		Tatsächliches Verhalten.		
Säuren	Affin. Konst.	Säuren	Verdünnung Giftwirkung A	Giftwirkung B
1. Milchsäure	0,0138	1. Benzoes.	0,0009	0,002
2. Bernsteinsäure	0,00665	2. Caprons.	0,001	0,002
3. Benzoes.	0,0060	3. Valerians	0,015	0,006
4. α Oxybutters.	0,0057	4. Butters.	0,002	0,010
5. Essigsäure	0,00180	5. Jsobutters.	0,003	0,013
6. Valerians.	0,00161	6. Propions.	0,004	0,015
7 Butters.	0,00149	7. Essigs.	0,005	0,029
8. Caprons.	0,00145	8. α Oxybutt.S.	0,011	0,045
9. Jsobutters.	0,00144	9. Milchs.	0,0054	0,054
10. Propions.	0,00134	10. Bernsteins.	0,020	0,130

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass das tatsächliche Verhalten der Säuren gerade umgekehrt ist, wie es die Dissoziationstheorie fordert. Dieser Widerspruch klärt sich auf, sobald wir von der **Lipoidlöslichkeit** der organischen Säuren (oder vom Teilungskoeffizienten zwischen Olivenöl und Wasser) die Giftwirkung abhängig machen. Tatsächlich sehen wir bei dieser Annahme, wie die nachfolgende Tabelle IV beweist, eine vollkommene Uebereinstimmung.

Tabelle IV.

Säuren	Giftwirkung A.	Giftwirkung B.	Teilungsköffizient zwischen Olivenöl und Wasser.
1. Benzoesäure	0,0009	0,002	7,0
2. Capronsäure	0,001	0,002	7,0
3. Valeriansäur.	0,0015	0,006	2,8
4. Buttersäure	0,002	0,010	0,56
5. Jsobutters	0,003	0,013	0,5
6. Propions.	0,004	0,015	0,2
7. Essigsäure	0,005	0,029	0,07
8. α Oxybutters.	0,011	0,045	0,06
9. Milchsäure	0,0054	0,054	0,03
10. Bernsteins.	0,020	0,130	0,02

Die direkte Ermittelung des Teilungskoeffizienten der Säuren zwischen Olivenöl und Wasser erlaubt uns die durch Analogieschluss gewonnene Anschauung von Loeb [11]) über die Abhängigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit von der chemischen Konstitution der Säuren zu bestätigen.

Die Lipoidlöslichkeit dieser Säuren ist geradeso abhängig von der chemischen Konstitution, wie es Overton und Meyer für die indifferenten Narkotika gefunden haben. Mit dem Anwachsen der geraden Ketten von Kohlenwasserstoffen erhöht sich bei den einbasischen Säuren auch der Teilungskoeffizient zwischen Olivenöl und Wasser.

Tabelle V.

1. Essigsäure	0,07
2. Propions.	0,2
3. Butters.	0,56

[11]) L. C. 8.

4. Valerians. 2,8
5. Caprons. 7,0

Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe drückt den Teilungskoeffizienten und auch die Giftwirkung ganz bedeutend herab. Auch Verzweigungen der geraden Kohlenwasserstoffketten haben einen kleineren Teilungskoeffizienten

Tabelle VI.

Säure	Teilungskoeffizient	Giftwirkung A
1. Propionsäure	0,2	0,004
2. Milchsäure	0,03	0,0054
3. Buttersäure	0,56	0,002
4. α Oxybuttersäure	0,06	0,011
5. Benzoesäure	7,0	
6. Salicylsäure	4,0	
1. Buttersäure	0,56	
2. Jsobuttersäure	0,5	
3. Valeriansäure	2,8	
4. Jsovaleriansäure	1,5	

Die untersuchten zwei basischen Säuren: Oxalsäure, Malonsäure und Bernsteinsäure haben einen sehr geringen Teilungskoeffizienten. Bei ihnen lässt sich deshalb auch kein rapides Anwachsen ihrer Toxizität beobachten. In ihrer Giftwirkung verhalten sich diese Säuren wie ihre Affinitätskonstanten.

Tabelle VII.

Säure	Teilungskoeffizient	Affin. Konst.	Giftwirkung B
Oxals.	0,024	10,0	0,010
Malon.	0,024	0,158	0,030
Bernsteinsäure	0,020	0,00665	0,130

Somit wäre durch die Untersuchung der Beweis erbracht, dass die Giftwirkung der organischen Säuren von zwei Grössen abhängig ist, von ihrer Lipoidlöslichkeit und von ihrer Affinitätskonstante. Um Missverständnissen vorzubeugen, möchte ich an dieser Stelle mit besonderem Nachdruck hervorheben, dass es bei der Beurteilung der Wirkung einer Säure bei weitem nicht genügt, nur ihre Aetherlöslichkeit zu berücksichtigen. Die α Oxybuttersäure, oder die Milchsäure sind ätherlöslich: und doch wird ihre Giftwirkung nur durch den Teilungskoeffizienten zwischen Olivenöl und Wasser richtig ausgedrückt (s. Tab. III und VI).

Der Mechanismus der Säurewirkung auf Kaulquappen.

In den Schlussbemerkungen der früher zitierten Arbeit (Über die chemische Konstitution und physiologische Wirksamkeit der Säuren) spricht Löb eine Vermutung aus, dass es bei der Wirkung der organischen Säuren neben der chemischen Wirkung, welche auf das Wasserstoff-ion zurückzuführen ist, mit grosser Wahrscheinlichkeit noch eine zweite gibt, welche auf das undissoziirte Säuremolekül zurückzuführen ist (diese letztere kann möglicherweise rein physikalischer Natur sein). Bei der Hervorrufung der Membran durch die Säuren kommt wahrscheinlich wesentlich nur die letztere physikaliche Wirkung in Betracht. Daher tritt hier die Wirkung des Wasserstoff-ion gegenüber dem Einflusse der Konstitution der Säuren zurück, während für andere physiologische Vorgänge die Hauptwirkung auf die Wasserstoff-ionen zurückzuführen ist.

Die Untersuchungen an Kaulquappen zeigen in unzweideutiger Weise, dass den organischen Säuren eine spezifische Wirkung zukommt, ob rein physikalische bleibt dahingestellt. Diese Wirkung äussert sich in Form von Narkose, die an den hochorganisierten Kaulquappen zu beobachten möglich war.

Wie schon früher erwähnt worden ist, gewähren die Kaulquappen einen Einblick in die komplizierten Vorgänge einer Säurewirkung. An diesem Objekt kann man während des Versuches die Blutzirkulation in den Gefässen, die Herzkontraktionen, die Schluckatmung, sowie jede Aenderung des statischen Gleichgewichtes und der Bewegung genau beobachten.

Alle von mir untersuchten organischen Säuren, deren Teilungskoeffizient zwischen Olivenöl und Wasser grösser war, als 0,1, wirkten deutlich narkotisch. Der Verlauf einer Narkose war folgender:

Bei genügender Säurekonzentration machten sich die ersten Narkoseerscheinungen in Störungen der statischen Centra bemerkbar. Die Kaulquappen liegen teils ruhig oder teils

schwimmen sie auf den Rücken. Hierbei bleiben sie eine zeitlang noch reizbar; dann reagieren sie auf Reize nur noch mit kaum merklichen Zuckungen bis schliesslich eine vollständige Reaktionsfähigkeit eintritt. Die Blutzirkulation wird schon früher beeinträchtigt. Der Puls fällt von 80 bis 90 in der Min. bald auf 50, 40, 30. Infolge der beeinträchtigten Herzkontraktionen sinkt der Blutdruck, bis schliesslich in einigen Capillaren die Blutzirkulation völlig aufhört. Es kommt daher zur Bildung von Stauungsthromben in den Capillarvenen der Schwanzflosse. Die Bildung eines solchen Thrombus lässt sich bei der Durchsichtigkeit des Kaulquappenschwanzes leicht Schritt für Schritt unter dem Mikroskop verfolgen. Eine Anzahl von roten Blutkörperchen staut sich in der grossen Flossenvene, weil der negative Blutdruck in diesem Gefässe (vena caudalis) gesunken ist. Da noch weitere Blutkörperchen durch die zwar herabgesetzten, aber doch noch nicht vollständig sistierten Herzkontraktionen in der Arteria caudalis herangeschwemmt werden, so schwankt der Thrombus hin und her; dauert die Säurewirkung an, so konsolidiert sich ein solcher Blutkörperchenthrombus. Erholt sich das Herz nach Ueberführung der Kaulquappe in reines Wasser zu seiner früheren Pulsfrequenz, so kann man gelegentlich beobachten, wie ein solcher Thrombus allmählich aufgelockert wird und durch die immer kräftiger werdende Herzaktion sich in Bewegung setzt. Normal aussehende rote Blutkörperchen trennen sich paarweise oder zu dritt ab, werden der Vena caudalis zugeführt und durch sie befördert. Unter der Einwirkung der organischen Säuren wird die Herzaktion arythmisch. Die Füllung des Herzens sinkt auf ein Minimum. Während der Diastole sinken die Wände des Herzbulbus ein. Die Narkose wird durch vollständige Lähmung des Herzens beendet. Die Kontraktionen werden kaum merklich. Auch solche Kaulquappen können sich — in reines Wasser zurückgebracht — wieder vollständig erholen, allerdings gehen die meisten auch nach teilweiser Aufhebung der Narkose zugrunde.

Die narkotisch wirkenden Säuren lähmen, was zu erwarten ist, auch die Schluckatmung der Kaulquappen. Zur Zeit, wo die Tiere noch reizbar sind, erfolgen spontan

Schluckbewegungen, die Mundöffnung ist gewöhnlich unbeweglich. Mit dem Zurückgehen der Narkose fängt sofort die Schluckatmung an, auch wenn die Zirkulation noch sistiert.

Die Vergiftung mit Mineralsäuren bietet ein ganz anderes Bild.

Während einer fast einstündigen Einwirkung der Salzsäure oder Salpetersäure zeigen die Kaulquappen auch nicht die geringsten Zeichen der Narkose, die sich in Form von statischen Störungen äussern würden. Die Pulszahl bleibt auf der normalen Höhe 90, steigt sogar bis zu 120 an. Trotz der Thrombosierung der Flosscapillaren bleibt die Herzaktion rythmisch, das Herz dauernd gut gefüllt. Die Schluckatmung wird immer deutlicher im Gegensatz zu den organischen Säuren. In reines Wasser zurückgebracht, erholten sich die Kaulquappen, die noch eine gute Herzaktion besassen doch nicht mehr. Solange das Herz schlägt, reagieren die Kaulquappen noch, zuletzt allerdings nur durch schwache Zuckungen. Mit dem Aufhören der Zirkulation stirbt die Kaulquappe.

Zur Illustrierung dieser Tatsachen seien einige Experimente mit Säurevergiftungen in Kürze angeführt.

1. Den 28. Juni 12 Uhr 7 Min. p. m. drei Kaulquappen von Rana esculenta (15mm Körperlänge) werden in eine 0,010 normale Buttersäure gebracht.

12 Uhr 12 Min. alle Zeichen der Narkose vorhanden, die Quappen liegen träge am Boden; gereizt schwimmen sie auf dem Rücken herum. Puls 75. Ein Teil der Capillaren thrombosiert. Schluckatmung noch vorhanden.

12 Uhr 15 Min. Eine Kaulquappe wird in reines Wasser zurückgebracht Puls 54. Herzkontraktionen schwach. Zirkulation in den Capillaren nicht vorhanden.

12 Uhr 22 Min. Es werden die zweite und dritte Kaulquappe, die reaktionslos sind, in reines Wasser überführt. Puls 52, 53. Cirkulation in den Capillaren ganz langsam. Atmung nicht vorhanden. Nach einer Stunde (1 Uhr 45 Min.) erholten sich die Kaulquappen. Die erste Kaulquappe, Puls 85, die zweite Kaulquappe, Puls 40, die Dritte, Puls 60. Die zweite und dritte Kaulquappe atmen.

3 Uhr 45 Min. Die Pulszahl bei der ersten Kaulquappe ist von 85 auf 96 gestiegen. Die Zirkulation ist, soweit der Schwanz durch die Säure nicht zerstört ist, überall vorhanden. Die Herzaktion der zweiten Kaulquappe verlangsamt sich. Die Kontraktionen sind sehr schwach, fast nicht mehr zu sehen, jedoch reagiert das Tier lebhaft auf Reize taktischer Art. Bei der dritten Kaulquappe war die Zirkulation nirgends zu sehen, das Herz kontrahierte sich jedoch deutlich.

Um 4 Uhr 40 Min. reagieren alle drei auf Reize. Am nächsten Morgen hat sich die erste Kaulquappe vollständig erholt, die Zweite war tot, die Dritte lag träge am Boden des Glases, erholte sich jedoch im Laufe des Tages.

2. 26. Juni 5 Uhr p. m. Vier Kaulquappen wurden in eine 0,0065 Valeriansäurelösung gebracht. Eine Minute später stellen sich bereits die ersten Narkosezeichen ein. Die Kaulquappen schwimmen auf dem Rücken.

5 Uhr 7 Min. wird eine Kaulquappe untersucht. Puls 60, Schluckatmung vorhanden.

5 Uhr 10 Min. wird die erste Kaulquappe, die noch reizbar ist, in reines Wasser übergeführt. Vorher wird sie mikroskopisch untersucht. Puls 60 in der Min., Herzkontraktion sehr schwach, allgemeine Verlangsamung der Blutzirkulation. Stauungsthromben in den Schwanzcapillaren vorhanden.

5 Uhr 12 Min. sind die Kaulquappen vollständig narkotisiert und nicht mehr reizbar. Die zweite Kaulquappe wird jetzt in reines Wasser zurückgebracht. Pulszahl 50. Blutdruck gesunken. Herzkontraktionen schwach. Einsinken der Herzwände bei Diastole. Im Wasser bleibt das Tier reaktionslos.

5 Uhr 15 Min. und 5 Uhr 18 Min. erfolgte die Ueberführung der dritten und vierten Kaulquappe in reines Wasser. Die Pulszahl konnte am Herzen nicht mehr gezählt werden. In einem Falle hatte ich den Eindruck, einen durchsichtigen, leeren, pulsierenden Schlauch zu sehen.

Um 6 Uhr 30 Min. hat sich die erste Kaulquappe sichtlich erholt. Die Pulszahl war pro Minute von 60 auf 90 gestiegen, um 9 Uhr p. m. ist die Pulsfrequenz dieser Kaulquappe 109. Die zweite Kaulquappe, die vor einer Stunde

vollständig reaktionslos in reines Wasser gebracht wurde. reagiert jetzt (um 6 Uhr 30 Min.) Die Zirkulation in den Capillaren ist noch langsam, die Pulszahl wie früher 50. Zwei Stunden später ist die Pulszahl 60. Auch die dritte Kaulquappe erholte sich. Die Vierte Kaulquappe reagierte noch um 6 Uhr 30 Min. Herzkontraktionen waren nicht zu sehen, desgleichen war die Schluckatmung sistiert. Um 9 Uhr abends war diese Kaulquappe tot. Am nächsten Tage sind die anderen Kaulquappen noch träge, sie erholen sich aber im Laufe des Tages.

3. 25. Juni 7 Uhr 47 Min. p. m. Drei Kaulquappen in einer 0,0016 Heptylsäure.

7 Uhr 55 Min. eine Kaulquappe untersucht. Puls 90, Zirkulation gut.

Um 8 Uhr trat eine vollständige Narkose ein. Bei den drei untersuchten Kaulquappen war die Herzaktion unregelmässig geworden. Die Pulszahl entsprechend 38, 53, 34 in der Minute.

8 Uhr 16 Min. Eine Viertelstunde später wird die erste Kaulquappe ins Wasser gebracht Puls 47. Herz kontrahiert sich kaum sichtbar und scheint leer zu sein. Gleichzeitig wird die zweite und dritte Kaulquappe in reines Wasser zurückgebracht. Mit der Pulszahl 39 und die Dritte — 13. Die Erste und Zweite erholen sich um 9 Uhr 5 Min., die die Dritte scheint tot. Am nächsten Tage war die erste noch träge, die Narkose war noch nicht vorbei. Puls 66, die Zweite wie die Dritte waren tot.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass die Wirkung der organischen Säuren, soweit sie einen grossen Teilungskoeffizienten haben, in erster Linie eine narkotische ist. Bei diesen sauren Narkoticis erfolgt, ähnlich wie bei den basischen, der vollständige Rückgang der narkotischen Erscheinungen sehr langsam. Es dauert oft eine bis zwei Stunden, bis die Kaulquappen wieder herumschwimmen. Eine vollständige Erholung erfolgt manchmal in zwei Tagen.

Aus den Dauerversuchen, die ich mit sehr stark verdünnter Säurelösung unternahm, ist mit grosser Wahrscheinlichkeit zu schliessen, dass die Wirkung dieser narkotisierenden Verbindungen eine sich summierende, progressive ist und

grösser, als man nach dem Teilungskoeffizienten zu erwarten hätte. So wurden in einer 0,00016 Capronsäure die Kaulquappen nach 16 stündigem Aufenthalt narkotisiert. Es ist vielleicht von Interesse, diesen Versuch zur Beurteilung mitzuteilen.

4. Den 20. Juni 1 Uhr p. m. fünf Kaulquappen in einer 0,00016 n Capronsäure gebracht.

Um 4 Uhr sind die Kaulquappen etwas träge. Der Puls beträgt im Durchschnitt 70.

Um 6 Uhr 45 Min. Die Kaulquappen liegen am Boden. Puls 60.

Am nächsten Tage um 11 Uhr a. m. sind sie mit Ausnahme von zwei reaktionslos. Bei allen fehlt Atmung. Die Zirkulation war nur bei zwei Kaulquappen noch vorhanden. Alle fünf Kaulquappen übergeführt in reines Wasser, reagierten bald auf Reiz. 1 Uhr p. m. sind sie alle tot.

Eine 0,00016 Capronsäure ist annähernd zu 30% ionisiert, d. h. ihre H-ionenkonzentration ist geringer, als 0,000048. Wie wir schon an anderer Stelle erwähnt haben, ist diese H-ionenkonzentration für unsere Kaulquappen ungiftig. Die narkotische Wirkung ist also nur auf den undossziirten Teil der Capronsäure zurückzuführen. Der Teilungskoeffizient der Capronsäure ist aber 7,0 und verhältnismässig gering, um die narkotische Wirkung dieser Säure in so hoher Verdünnung zu erklären.

Gleich narkotisierend wirken auch zyklische Verbindungen wie die Benzoesäure, Salizylsäure, Zimmtsäure. Ich hatte den Eindruck, dass diese Säuren entschieden giftiger waren, als die der aliphatischen Reihe. Nur ausnahmsweise erholte sich eine Kaulquappe nach einem Versuche, auch wenn sie vor der vollständigen Reaktionslosigkeit in reines Wasser zurückgebracht wurde. Als Beispiel führe ich eine Salizylsäurevergiftung an.

5. 5 Uhr 47 p. m. Vier Kaulquappen in eine 0,0007 n Salizylsäurelösung gebracht.

5 Uhr 58 Min. Puls 60. Thromben in den Capillaren.

6 Uhr 5 Min. erste Narkosezeichen.

6 Uhr 10 Min. dauernde Krämpfe.

6 Uhr 13 Min. wird die erste Kaulquappe in reines

Wasser zurückgebracht. 18 Pulse in der Minute. Schluckatmung vorhanden. Reagiert 6 Uhr 16 Min. folgt die Zweite 30 Pulse in der Minute, Thromben 6 Uhr 22 Min. wird die Dritte ins Wasser gebracht. Zirkulation in der Arteria caudalis vorhanden 22 Pulse.

6 Uhr 32 p. m. wird die fast unreizbar gewordene vierte Kaulquappe ins Wasser übergeführt. Puls 23.

Um 7 Uhr 32. Erste Kaulquappe das Herz kontrahiert sich viermal in der Minute. Zweite Kaulquappe. Pulszahl von 30 auf 18 gesunken. Dritte Kaulquappe. Puls bleibt auf derselben Höhe 22. Die Vierte ist tot. Am nächsten Tage sind alle Kaulquappen tot.

Ein ähnliches Bild bot die Benzoesäurevergiftung. Nur wirkt die Säure vorwiegend narkotisch, das nach dem Teilungskoeffizient (7,0) zu erwarten ist. Einige Kaulquappen erholten sich nach den Versuchen. Vielleicht ist die besondere Giftwirkung der Salizylsäure durch die Stärke der Säure mit verursacht. Für Salizylsäure ist die Affinitätskonstante nach Ostwald 0,102, für Benzoesäure 0,0060.

Von den ungesättigten Säuren untersuchte ich die Crotonsäure und die Zimmtsäure. In der Crotonsäure treten die ersten Narkoseerscheinungen bald ein, doch bleiben die Tiere sehr lange reizbar. Am meisten leidet die Zirkulation unter der Wirkung dieser Säuren. Die Kaulquappen erholten sich aus den Versuchen mit Crotonsäure im Vergleich zur Buttersäure sehr schlecht.

Von besonderem Interesse erschien mir die Untersuchung der zweibasischen Säuren, deren Teilungskoeffizient ganz klein war (siehe Tabelle VII), wogegen ihre Affinitätskonstanten sehr verschieden. Während einstündiger Einwirkung der 0,002 Oxalsäure blieb der Puls auf der Höhe 80 bis 85. Die Herzaktion war gut. Es traten dauernde Krämpfe auf. Die Kaulquappen schnellten plötzlich in der Lösung herum. Keine einzige erholte sich aus dem Versuche, trotzdem einige bei kräftiger Blutzirkulation bei einer Pulszahl von 55 und bei vorhandener Schluckatmung in reines Wasser gebracht waren. Das Epithel war zum grössten Teil zerstört. Nach zwei Stunden waren alle tot. Die schwach dissoziirte Bernsteinsäure beeinflusste sehr wenig die Zirkulation. Die

Kaulquappen erlagen in einer 0,008 n Bernsteinsäurelösung nach 4 Stunden der H-ionenwirkung.

Diese Säuren bilden in meinen Versuchen den Uebergang zu den anorganischen. Wir schliessen die verschiedenen Vergiftungsbilder mit einer Salzsäurevergiftung.

6. 12 Uhr 5 Min. p. m. Vier Kaulquappen in eine 0,002 n. Salzsäure gebracht.

12 Uhr 17 Min. Puls 124. Zirkulation gut.

12 Uhr 40 Min. Puls 100. Die Kaulquappen etwas reizbarer wie sonst.

12 Uhr 55 Min. Puls 92 Eine Hälfte der Flosse ist thrombosiert in für starke Säuren charakteristischer Weise Die Obliteration der Randgefässe führt zu einer vollständigen Verstopfung der blutzuführenden Capillaren aus der Arteria caudalis. (Unterschied von Stauungsthromben, die an der Einmündungsstelle in die Vena caudalis zuerst entstehen).

Die Schluckatmung wird immer angestrengter und häufiger 12 Uhr 58 Min. wird die erste Kaulquappe ins Wasser gebracht. Zirkulation kräftig. Pulszahl 80.

1 Uhr 12 Min. folgen die Zweite und Dritte. Gute Herzaktion Puls 85. Die Kaulquappen reagieren auf Reize durch schwache Muskelzuckungen. Sie gehen im Wasser allmählich zu Grunde.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die spezifische Toxizität der organischen Säuren auf der Permaebilität des Gewebes für das undossiziirte lipoidlösliche Molekül der Säuren beruht. Die Säurewirkung von den abdissoziirten Wasserstoff-ion wurde nur dann zu einem rivalisierenden oder vorherrschenden Agens in den Untersuchungen wenn die Konzentration der freien H-ionen hoch genug war, die Kaulquappen früher zu zerstören, als die narkotische Eigenschaft des undissoziirten Teiles zur Geltung kam.

Das Zurückgehen der Vergiftungserscheinungen geschah nicht nur im alkalischen Leitungswasser, sondern wie ich mich durch zahlreiche Versuche überzeugen konnte, in physiologischer Kochsalzlösung ohne geringsten Unterschied. Die Erholung der Tiere ist demnach nicht zurückzuführen auf eine neutralisierende Wirkung von Seiten des in dem Leitungswasser vorhandenen und in den tierischen Organismus ein-

dringenden Alkalis, sondern beruht wahrscheinlich auf dem Zurückdiffundieren der Säure aus dem Körpergewebe in das umgebende Medium. Man könnte noch an einem Abbau der Fettsäuren durch den Organismus denken.

Beim Durchsehen der äussert spärlichen Literatur über die physiologische Wirkung der Säuren auf das tierische Gewebe habe ich einige Studien von Grützner [12]) [13]) und seinen Schülern gefunden. Ueber die Wirkung der Fettsäuren (von Essigsäure bis Capronsäure) auf Nerven, Muskeln und auf Flimmerzellen.

Ich konnte mich des Eindruckes nicht erwehren, dass die Wirkung der organischen Säuren von der Buttersäure an, in diesen Experimenten einen deutlichen narkotischen Charakter trug. So fand z. B. Grützner, dass die höheren Fettsäuren die sensiblen Nerven weniger reizen. Da er mit aequimolekularen Lösungen experimentierte und die Dissoziation der Fettsäuren von der Propionsäure bis zur Capronsäure fast gleich ist, so werden wir nicht weit von der Wahrheit entfernt sein, wenn wir die geringere Schmerzhaftigkeit einer höheren Säure gegenüber auf die narkotisierende oder anaestisierende Eigenschaften der undossziirten Säure zurückführen Diese Annahme wird weiter bestätigt durch die Feststellung, dass die hohen Fettsäuren die motorischen Nerven stärker schädigen. Es handelt sich unverkennbar um eine Lähmung der Nerven überhaupt. Auch Muskeln waren in gleicher Weise beeinflusst. Blumenthal [14]) fand, dass je höher die Säure in der aliphatischen Reihe steht, desto kürzer ist die Erregungszeit der Muskel, desto rascher erlahmt er. So wirkte in seinen Versuchen die Capronsäure, ohne die Erregung zu erhöhen, sofort schädigend ein und tötete den Muskel schon nach etwa $^1/_2$ Stunde. Weinland [15]) fand, dass die

[12]) Grützner. Über die chem. Reizung der motorischen Nerven. Pfüglers Archiv, Bd. 53.

[13]) Grützner. Über die chem. Reizung der sensiblen Nerven. Pflüglers Archiv 58.

[14]) Blumental. Übe rdie Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf dem quergestreiften Muskel. Pflüglers Archiv, Bd. 58.

[15]) Weinland. Über die chemische Reizung von Flimmerzellen Bd. 58, Pflügers Archiv.

Buttersäure bedeutend rascher lähmend wirkte auf die Flimmerbewegungen des Zungenepithels (Frosch) als die Propionsäure, oder gar als die Essigsäure. Zu diesen Untersuchungen kann ich noch einen Beweis für die Abhängigkeit unserer Nervenwahrnehmungen von der Lipoidlöslichkeit der Säuren geben.

Als sauer wurden von mir und verschiedenen Kollegen empfunden:

Tabelle VIII.

Säure	Verdünnung	Teilungskoeffizient
Salzsäure	n/800	
Essigsäure	n/200	0,07
Buttersäure	n/400	0,56
Capronsäure	n/1600	7,0
Benzoesäure	n/1400	7,0

Die Abhängigkeit von dem Teilungskoeffizienten ist einleuchtend.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit allen, was von verschiedener Seite zur Klärung der physiologischen Wirkung der organischen Säuren gemacht wurde, lässt sich in folgenden Schlussätzen zusammenfassen:

I. Die physiologische Wirkung der organischen Säuren ist abhängig von der Lipoidlöslichkeit und der Affinitätskonstante der Säuren

II. Die Lipoidlöslichen organischen Säuren wirken in ihren Verbreitungsgebieten:

1. Als Säuren durch den Gehalt der freien Wasserstoff-ionen.

2. Als Narkotika durch das Eindringen des undissoziirten Moleküls in das Lipoid der Gewebe.

III. Der Teilungskoeffizient zwischen Olivenöl und Wasser ist bei den Säuren, wie bei anderen Narkotika, ein Ausdruck für den Grad der narkotischen Wirkung.

IV. Die Lipoidlöslichkeit der organischen Säuren hängt von den gleichen Konstitutionsbedingungen ab, wie sie für die Alkohole gefunden sind.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem Hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Fried. Müller für das Interesse zu danken, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, und für die Erlaubnis, in seinem Laboratorium zu arbeiten. Gleichzeitig danke ich für die freundliche Uebernahme des Referates dieser Arbeit.

Auch Herrn Privat-Dozent Dr. Otto Neubauer und Dr. Hans Fischer danke ich verbindlichst für ihr freundliches Entgegenkommen und für ihre bereitwillige Unterstützung.

Lebenslauf.

Als Sohn des Fabrikbesitzers A. J. Winogradoff wurde ich in Orel (Zentral-Russland) 26. November 1885 geboren erwarb am III. humanistischen Gymnasium in Warschau Ostern 1904 das Zeugnis der Reife und bezog Ostern 1905 die Universität Heidelberg, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Sodann studierte ich noch in Berlin, Freiburg i. B; und war seit dem Wintersemester 1909/10 an der Universität München immatrikuliert